

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-105858

(43)公開日 平成8年(1996)4月23日

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

G 0 1 N 27/447

G 0 1 N 27/ 26

3 1 5 D

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 14 頁)

(21)出願番号

特願平6-243682

(22)出願日

平成6年(1994)10月7日

(71)出願人 000005108

株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(72)発明者

木山 政晴

埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株式会

社日立製作所基礎研究所内

(72)発明者

藤田 毅

埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株式会

社日立製作所基礎研究所内

(72)発明者

釜堀 政男

東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(74)代理人

弁理士 小川 勝男

最終頁に続く

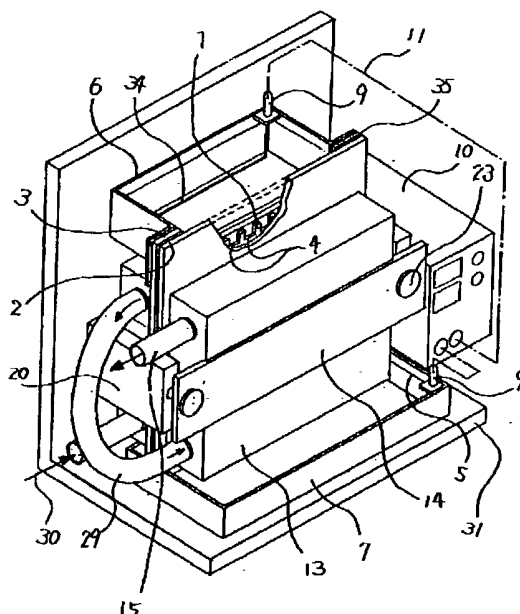
(54)【発明の名称】 ゲル電気泳動装置

(57)【要約】

【目的】 スラブゲル電気泳動法における電気泳動中のゲルの温度を、任意温度に制御可能な方法及び装置を提供する。

【構成】 試料を分離するゲル1と、ゲルを両面より支持する平板2および3と、該平板の各々両面に熱交換器13を構成する。熱交換器13内には温度調節された液体が流通するので、該平板の両面より等しく熱交換を行うことができる。

図1



【特許請求の範囲】

【請求項1】生体試料を分離するためのゲル、該ゲルをその間に保持する2枚の平板、該平板のゲルに接する面と相反する面に温度制御のための流体が接するようになされた熱交換器、該熱交換器に前記流体を供給するとともに流体の温度を制御する熱交換流体制御装置、前記ゲルと前記平板と該ゲルに接した緩衝液、該緩衝液を保持する緩衝液槽、該緩衝液内に浸漬した電極、該電極に所定電圧を印加する泳動電源からなるゲル電気泳動装置。

【請求項2】前記熱交換器は該平板に向かって開放した溝部を有するジャケットで構成され、該ジャケットに形成された溝部が往復経路をなす蛇行形状であるとともに、前記ジャケットに形成された溝部の下方より液体を流通するよう構成されたことを特徴とする請求項1記載のゲル電気泳動装置。

【請求項3】前記ジャケットの一つから流出した流体を他のジャケットに供給することを特徴とする請求項2記載のゲル電気泳動装置。

【請求項4】前記ジャケットは前記平板の両面に設けられたジャケットを挟み付ける形で設けられたクランプを介して弾性力で保持されることを特徴とする請求項2または3記載のゲル電気泳動装置。

【請求項5】前記クランプと前記ジャケットははめあい形状であることを特徴とする請求項4記載のゲル電気泳動装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生体試料を分離し解析するゲル電気泳動装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】電気泳動法は核酸における塩基配列や塩基長あるいは生体蛋白試料における電荷量や分子量に応じて担体中での移動度が異なることを利用して、被泳動物質を分離する方法であり、生化学の分野の分離技術として有用である。このうち核酸の分離には塩基配列決定における電気泳動やPCR反応後の増幅産物の確認等を目的とするものがあり、この場合スラブゲルを用いた電気泳動法が多く用いられている。スラブゲル電気泳動法を実施する装置の基本構成は、試料を分離するゲルとゲルを保持するガラスプレート、更に緩衝液で浸した電極と泳動電源からなる。

【0003】電気泳動法を再現性良く高分離に実施するためには、印加電圧やゲルの組成等の電気泳動条件を一定に保つ必要があるが、試料の分離に影響を与え且つ制御困難な条件として電気泳動中のゲルの温度があった。この場合の温度制御にはゲルの温度の均一性と、任意の温度にゲルを保持するという二つの重要な側面がある。

【0004】まず前者は、かねてよりスラブゲル電気泳動法においては、分離担体であるゲルに温度勾配が生じ、同一の試料でも移動度が異なる現象が観察される問

題があった。この現象は一般にスマイリングと呼ばれ、ゲルに通電することにより発生するジュール熱が均一に放熱されないことが原因となって、ゲルに温度勾配が生じる問題である。この場合、温度が試料の移動に対して影響を与える理由は、ゲル中の成分の粘性が温度によって変化するためであると一般には考えられている。

【0005】次いで後者であるゲルの温度を任意温度に制御する必要性は、対象とする試料や分離方法によって、最適な分離を与える泳動温度が異なる場合に重要である。例えば塩基配列決定に於ける電気泳動に於いては、45～55℃が至適温度とされ、またGenomics, Vol. 5, pp874-879, 1989 (ゲノミクス 5巻, 第874-879頁, 1989年)に記載されているSSCP法 (Single-Strand Conformation Polymorphism) に於いては4～25℃の温度が至適とされている。これらの至適温度の由来は、SSCP法では一本鎖DNAが、その塩基配列に依存した高次の構造を形どり、この高次構造により移動度が変化することを利用し分離する方法であるので、塩基同士の間には水素結合の力が十分に作用する温度を必要とするからである。逆にSSCP法以外、即ち高次構造によって分離しない方法では、高次構造を形どらないような温度が求められている。またSSCP法に関して詳述すれば、分離を良好とする至適温度は分離する試料の塩基長や塩基配列に依存して異なっており、且つ泳動温度は分離の良否に大きく影響するため電気泳動中の温度を任意の温度にかつ厳密に制御することは非常に重要である。

【0006】更に温度制御を必要とするもう一つの理由として、高速分離への要求が挙げられる。近年の技術の進展によって解析すべき遺伝子の量が増大したことから、分離時間の高速化が求められており、これには印加電圧を高くすることが早道である。しかし一方で高電圧の印加はジュール熱の発生を増大させゲル温度を上昇させるので、これまでより温度制御が困難となる。

【0007】以上のように現状においては、高分離化及び分離の高速化の両側面の要求から電気泳動中のゲルの温度の制御が重要な問題である。これを解決するには、上記スラブゲル電気泳動装置の基本構成にその熱エネルギーを放熱する手段を設ける必要があり、従来法において以下の開発が為されている。例えば、特開昭57-163861に開示されている電気泳動装置は、設定温度に保たれた液体をガラス板等で構成された恒温プレート内に流通し、これの一方のガラス面と、他の準備したガラス板との間にゲルを構成し、ゲルから発生するジュール熱を恒温プレートを用いて熱交換を行うことにより、電気泳動中のゲルの温度を制御している。また同様に恒温プレートを改良した方法には特開昭61-57848記載の発明もなされている。また一方で電気泳動に用いる緩衝液を介して温度制御する方法も知られている。その

方法とはゲルを保持した一組のガラス泳動板を、陰極側の緩衝液に漬け込む方法によって、ガラス泳動板の両面が緩衝液に直接接するよう構成し、電気泳動中はその緩衝液に通電すると共に、緩衝液をポンプを用いて還流し、還流途中に熱交換器を設け、緩衝液の温度を制御することにより、電気泳動中のゲルの温度を制御する方法である。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】上記従来例において、恒温プレートを用いた方法では分離した試料のDNAバンド幅が厚くなり、真の移動度を確定できない問題があった。またこの分離の様態は高電圧を印加した場合特に顕著であった。この分離したDNAバンドをゲルの厚み方向より詳細に観察すると、試料の移動度がゲルの厚みの中で勾配をもって分布した結果が見られたので、これもスマイリングの原因と同様ゲルの厚み方向で放熱が均一でなく温度勾配が生じたことが原因であると考えられた。また温度勾配が生じる原因は、この方法ではゲルの一方の面から放熱を行う構成となっているので、ゲルの片面での循環水への熱伝達の効率と、もう片面の空気への熱伝達の効率との差が大きいためであると考えられた。従ってより良い温度制御手段は、ゲルの両面に同等の熱伝達の効率を得る熱交換手段を設ける方法である。緩衝液を熱媒体として用いる方法は両面制御であるが、この方法では大量の緩衝液を用いることや、漏電や感電の恐れがあり、好ましくない形態であると考えられる。この装置をRI標識を用いた実験に用いると、RIに汚染された緩衝液が廃液となるので、大量の緩衝液を用いることは少なからず問題となり、またこの装置では通電中の緩衝液を温度調節するので、熱交換器に対しても数十mAの電流を通電する構成となり、漏電や感電の危険性が高い問題がある。

【0009】このように、従来提供されている電気泳動装置においては十分な温度制御を達成できず、また一方では装置構成に問題があるなど、上記の要求を満たすことは困難であった。

【0010】本発明の課題は、上記の問題点を解決し高電圧の印加を行っている場合においても、電気泳動中のゲルの温度を均一かつ任意の温度に保つことが可能な温度制御手段を設けたスラブゲル電気泳動装置を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】上記課題の解決は、ゲルを支持する平板の各々外面に高効率の熱交換を行う手段を設けた電気泳動装置の開発によって達成される。これを本発明ではゲルを保持する一組の平板の各々外面に、管路を形成するようジャケットを設け、この管路に熱媒体である液体を流通するよう送液器を設け、流通する液

体を温度制御する温度調節器を設け、以下の作用を得ることによって上記課題を解決する。

【0012】

【作用】上記手段によって従来法の課題を克服可能である理由を以下説明する。

【0013】図10は電気泳動時に発生するジュール熱の流れを模式的に示した図であり、温度制御手段として液体による強制対流を用いる方法について記載している。図10(A)はゲルを挟む平板の各々外面に温度制御手段を設けた場合であり、本発明の温度制御方法が含まれる。一方図10(B)は一方の平板のみに温度制御手段を設けた場合を示しており、特開昭57-163861に開示されている恒温プレートを用いる方法に対応する。またここではゲルの発熱が熱媒体へ流れる場合のみを取り扱っている。以下図10(A)及び(B)を対比させながら、本発明における熱の流れを解説する。

【0014】それぞれの温度制御方法において、ゲルの厚み、組成、大きさ、また平板の厚み、材質等を同じ条件として熱の流れを考察する。ゲルの厚みをL1、平板の厚みをL2とし、熱伝導率を、ゲルをλ1、平板をλ2、液体をλ3とする。電気泳動時にゲルに発生するジュール熱Gは電圧e、電流iの積で表される。

【0015】はじめにゲル内の温度分布を解析する。

J. P. Holman著 Heat Transfer, McGRAW-HILL Book Company 刊、pp38-39 (ホールマン著、ヒートトランスファー、マックグロウヒル出版刊、第38-39頁)には発熱体である平板内部の熱の流れについて記載されているが、このモデルはゲル内の温度分布に関しても同様に当てはめることができる。ジュール熱Gを体積あたりの熱量Qとし、ゲルの体積を求めるため、表面積A、厚みL1を与えればQは(数1)で表される。

【0016】

【数1】

$$Q = \frac{G}{AL_1} \cdots (数1)$$

【0017】この熱量Qを用いて求めるべきは、ゲルの厚み方向の内最も温度が高くなる点とその温度T0である。図10(A)の場合T0の点は発熱体(ゲル)の中心にあたり、破線を対称として熱量の流れを解析できる。よって破線より片側だけを解析すればよく、L1の厚みを持つ発熱体(ゲル)の中心からQの熱量が平板を伝導して、速度vを持つ液体へ放熱される系として考えることができ、(数2)が与えられる。

【0018】

【数2】

$$T_0 - T_{w1} = \frac{Q \left(\frac{1}{2} L_1 \right)^2}{2\lambda_1} = \frac{QL_1^2}{8\lambda_1} \dots (\text{数2})$$

【0019】ここで T_{w1} は平板のゲルに接する面の温度、 T_{w2} は平板の液体に接する面の温度である。

【0020】一方図10(B)においては、一方の平板は気体である空気に面し、もう一方の平板は液体の流れに面する構成である。熱を持った平板からその外面を流れる熱媒体への熱の流れの度合いは、熱伝達率 h ($W/m^2 \cdot K$) で表され、外面を流れる物質が気体と液体を比べると、液体の方が熱伝達率が2桁大きい。従って空気に面した片面への伝熱量は、液体に面したもう片面と比較して非常に小さいので、 T_0 の点は発熱体の中心とはならず、これより空気に面した平板方向へずれた点に見られる。このとき T_0 を与える点を液体に面する側からの距離を x とすると、 x は近似的に L_1 として考えることができる。よって T_0 と T_{w1} の温度差は x の距離の2乗に比例するので、(数2)に対し最大4倍の大きさに見積ることができる。

*【0021】次いで平板を通過するジュール熱の解析を行う。平板を通過するときのジュール熱 G は単位面積あたりの熱量、即ち熱流束として扱われねばならない。熱量 q は次式で表される。

【0022】

【数3】

$$q = \frac{G}{A} \dots (\text{数3})$$

【0023】図10(A)の場合、 $q/2$ の熱流束が、熱伝導率 λ_2 である厚み L_2 の平板を通過し、平板の表面を速度 v の流れをもつ液体に伝達する。このときの平板の両側の温度差 $T_{w1} - T_{w2}$ は次式で与えられる。

【0024】

【数4】

$$T_{w1} - T_{w2} = \frac{q}{2} \left(\frac{1}{h_1} + \frac{L_2}{\lambda_2} + \frac{1}{h_2} \right) \dots (\text{数4})$$

【0025】ここで、 h_1 はゲルと平板との間の熱伝達率を示し、 h_2 は平板と流れをもつ液体との間の熱伝達率を表す。 h_1 は伝達率にロスがないものとして無限大を与える。一方 h_2 は流れをもつ液体の性質や流速等で変化する値であり、様々な条件によって決定する値である。

【0026】一方図10(B)の場合、図10(A)と比較して最大2倍の熱流束が片側の平板に流れるので、 $T_{w1} - T_{w2}$ を見積ると両面温度制御の場合の2倍となる。

【0027】最新機械工学シリーズ7、伝熱工学(森北出版) pp62-93によれば、熱伝達率 h_2 は流体の流れの速度と粘性の大きさより物体の流れの特性を示す値 Re (レイノルズ)数と、流体と平板との間の熱伝達の強さを示す値 Nu (ヌセルト)数、及び流れと熱移動との間のはしわたしの役をする無次元数 Pr (プラントル)数より決定することが示されている。これらの無次元数を順次決定することにより熱伝達率 h_2 を求めることができる。まず Re 数は流れをもつ物体の速度 v 、その動粘性係数 ν 及び代表長さ L_s によって次式が与えら※

※れる。

【0028】

【数5】

$$Re = \frac{vL_s}{\nu} \dots (\text{数5})$$

【0029】(数5)において L_s は一般的に管の直径を示すものであるが、方形管あるいは半円状等の場合 L_s は、その断面積をぬれ縁の長さで割った値に4倍したものが相当することが実験的に確かめられており、これらより Re 数を求めることが可能となる。 Re 数の値によってその流体の流れが乱流であるか、あるいは層流であるかを判定でき、一般的に 3.2×10^5 以上で乱流となる。次いで Pr 数は流体の性質のみで決定する値であるから、機械工学便覧(丸善書店)等を引用すればよい。例えば水であれば、20度の場合7.11である。ついで Nu 数は Re 数と Pr 数の値より求められ、前述の伝熱工学記載の実験式が与えられている。

【0030】

【数6】

$$Nu = 0.332 Pr^{\frac{1}{3}} Re^{\frac{1}{2}} \therefore 0.6 < Pr < 15 \dots (\text{数6})$$

【0031】得られた Nu 数より、 h_2 は次式により求★50★められる。

【0032】

【数7】

$$h_2 = \frac{Nu \lambda_3}{L_s} \dots (\text{数7})$$

*【0033】本書にはhの値を大まかな目安として示されているので参考として次表に記載する。

【0034】

【表1】

*
表1

流れの種類	流れの状態	熱伝達率 ($W/m^2 \cdot K$)
自由対流	大気中の平面	6
	水中の平面	810
強制対流	管内の空気流	47
	管内の水流	5800

【0035】このようにhの値は媒体を強制的に流通するほど高い値が示され、且つ媒体は液体であることが最も効率的である。より具体的には熱伝達率を高くするには流速を速くすることが重要でポンプ流量を大きくすること、及び水の流通する管径が小さくすることが有効であることが理解される。

※【0036】両面温度制御で得られた基本式(数2)

(数4)の両式より、 T_{w1} を用いて一式に纏めれば、 T_{w2} の温度に応じた T_0 の値を決定することが可能となり、これは次式で与えられる。

【0037】

※ 【数8】

$$T_0 = T_{w2} + \frac{G}{2A} \left(\frac{L_2}{\lambda_2} + \frac{1}{h_2} + \frac{L_1}{4\lambda_1} \right) \dots (\text{数8})$$

【0038】この(数8)を用いることによって、印加した電圧や電流値及び平板外面を流通する液体の温度を元に、電気泳動中のゲルの温度を計算可能であると言える。

【0039】本発明は上記手段によって両面温度制御を行う方法を提示するものであるから、以上求めた両面温度制御におけるゲル内の温度差($T_0 - T_{w2}$)や平板の両面の温度差($T_{w1} - T_{w2}$)を求める基本式を適用することができ、以下の作用が得られる。上記基本式が示すように両面温度制御によって、従来法の一例である恒温プレートを用いた方法と比較して、ゲル内の温度差をより小さくすることから、試料の分離に対して均一に向かう温度の環境が得られる。更にゲルからのジュール熱の移動を2倍にし熱交換効率を高くするので、平板の両面の温度差を片面の場合の1/2とし、流通する液体温度とゲルの温度との差をより小さくできる。このことは印加電圧を高く設定しジュール熱の発生量が増大することによっても、これを効率良く放熱可能であることを示す。また緩衝液を熱媒体として用いる方法と比較すると、本発明では熱媒体に緩衝液を用いることなく熱交換可能とする方法であるから、熱媒体に通電を行うことはない。

【0040】さらに本発明を具体的に表す装置構成及び制御方法について実施例を用いて説明する。

★【0041】

【実施例】図1は本発明の一実施例であるスラブゲルを用いた電気泳動装置の斜視図を示し、図2はその電気泳動装置の断面図である。ゲルの素材としてはポリアクリルアミド、アガロース等、一般的なゲルを使用することができる。またゲルの濃度を変化させた所謂グラディエントゲルや変性剤の濃度を変化させたゲル等も用いることができる。

【0042】初めに電気泳動を実施する場合の基本構成について説明する。図1においてゲル1はガラスプレート2と切り込み付きガラスプレート3との間に構成されている。スラブゲルの作製方法は装置に設置されていない状態で、2及び3のガラスプレートの間にスペース35を挟んだ空間に、ゲル化していない素材を流し込み、その後試料を保持するための櫛型(図示せず)を挿入してゲルを得る方法が一般的である。本発明ではガラスプレートの大きさを20cmの正方形のものを標準とし、これで作成されるゲルの大きさは幅19cm、長さ15cm、厚み0.35mm程度であるが、このガラスプレートやゲルの大きさは一例であり、解析の方法や、ゲルの素材、分離すべき生体試料の種類等によって適宜変化するものである。また本発明の論点であるジュール熱の発生にはゲルの大きさが大きく関与しているので、これらの決定には慎重を要する。即ち印加方向の長さが長く

すれば抵抗値は大きくなりジュール熱の発生が低下し、同様に幅が狭くなる、あるいは厚みを薄くするなどジュール熱の発生が低下する。よってゲルの大きさの選定は長さ方向では対象とする試料の分離が与えられる必要最小限の長さを選択し、幅は同時に分離する試料の数より必要最小限の幅を選択する。また厚みに関しては様々な解析目的に応じて選択すべきであるので、一義的に定義できないが、ポリアクリルアミドゲルでは0.2から0.4mm、アガロースゲルでは0.4から1mmが実用的な範囲の一例である。

【0043】1および2のガラスプレートの材質については、石英ガラスやソーダガラスなど、表面の平坦が得られ、且つ熱伝導率の高く均一な厚みが好適である。また電気泳動後の試料の検出の場合を考慮すると、蛍光検出では予め試料に蛍光を標識し、ゲルをプレートに挟んだまま観察する方法がよく用いられるので、プレートは光透過性のよいものや蛍光物質を含まない性質が要求され、石英ガラスなどが好適である。またガラスプレートの厚みに関しては、薄いほうが好ましいが、一方でガラスプレートはゲルを平滑に保持する目的もあるため、自

重でたわむことのない厚みを選択すべきである。
【0044】次いで電気泳動時の形態について詳述する。上記のように準備されたゲル1及びガラスプレート2及び3が設置されている（設置方法は後述）。電気泳動を行う前に櫛型を抜けば、櫛型に添って試料溝4が複数できるので、この試料溝4に分離すべき試料は充填される。従って複数の溝がゲル上端部に構成されているから、電気泳動実施時には複数の生体試料を保持でき、これらを同一条件で分離可能となる。ゲル1の上部端面また下部端面は緩衝液5に浸漬されており、緩衝液5は上部緩衝液槽6、下部緩衝液槽7内に保持される。また切り込み付きガラスプレートの切り込み端面39は、図2に示すように、面取りがされており、試料を導入する場合、シリンジ等の先端部が試料溝に挿入しやすくなっている。また上部緩衝液槽6は、切り込み付きガラスプレート3の外面にクリップ（図示せず）等で固定されるが、上部緩衝液槽6にはガラスプレートの切り込みの形状と同様な形態に切り込みが設けられ、更にその切り込み形状の縁に従ってシリコンスポンジを好適な材質とするシール材8が設けられ、緩衝液5が上部緩衝液槽6より漏れない構造になっている。上下それぞれの緩衝液槽内には白金線34が固定されており、その一端はバナナクリップ型のジョイント9に接続され、ジョイント9は泳動電源10に接続された電源ケーブル11と接続される。

【0045】次いで本発明の特徴である電気泳動中のガラスプレートやゲルの温度調節する手段について説明する。ゲル1を挟んだガラスプレート2及び切り込み付きガラスプレート3の外面には、ガラスプレートに向かって開放した溝12を有する各々ジャケット13がクラン

プ14によって押さえられ密着している。ジャケット13の素材はアクリル樹脂を用いており、外気温への断熱性が良い。また透明な素材を用いているので、流通する液体の流れの様態のチェックや、電気泳動中の試料の移動度を同時に泳動するブロムフェノールブルー等の色素を参考に確認できる。図3はジャケット13の詳細図を示している。ジャケット13にはジョイント15が2ヶ設けられ、これより溝12が各々のジョイント15をつなぐように蛇行して形成し、更に形成された溝12の外周にシリコンスポンジを好適な材料とするシール材16が設けられている。溝12の断面形状は図2に示すように矩形をなしており、一例として幅14mm、深さ6mmの大きさを与えている。この溝の大きさは流通する液体の流速を決定する要因となっており、流速を高め熱伝達率を大きくする場合は溝の断面積を小さくするように考慮すればよい。また溝の形状に関しては矩形に限定するものでなく、断面積に対するぬれ縁の距離を小さくするように考慮すること熱伝達率を高くすることに繋がるので、例えば半円の断面形状等も有効である。このジャケット13の溝12が形成された面の反面には、はめあい溝17が設けられ、後述のクランプ14とはめあい可能になっている。

【0046】図4はクランプ14の詳細図を示す。クランプ14は金属材のプレート18と、押さえプレート19から構成されている。プレート18の両端にはばね材35によって矢印方向36に弾性力が働いているブロック20が設けられ、このブロック内部にはメスねじ21が構成されている。一方押さえプレート19には、プレート18に設けたブロック20のメスねじ21の位置に一致するボルト穴22が各々設けられ、それぞれのボルト穴22にボルト23を挿入し回転すれば、ボルト23とメスねじ21が迎合し、プレート18と押さえプレート19を組み合わすことができる。またこのクランプ14はゲル1及びガラスプレート等の電気泳動部を支持台に固定する役割があり、プレート18の押さえプレート19と向き合わない面にホルダ24が設けられている。

【0047】ゲル1とそれを挟む各々ガラスプレート2及び3、ジャケット13とクランプ14の位置構成は、図2の本装置断面図によって示されているが、これらはひとつの電気泳動部としてクランプ14により一体化している。その電気泳動部の一体化は次のように行われる。

【0048】クランプ14のうちプレート18をホルダ24を背にして机の上に設置し、プレート18の上方に一方のジャケット13をはめあい溝17を下にして、プレート18とはめあう様に設置する。次いでゲルを間に持つ一組のガラスプレートをジャケット13の上方にそれぞれの中心が合うよう設置する。次いでガラスプレートの上方にもう一方のジャケット13をはめあい溝17を上にして設置する。次いでジャケット13の上方にはめ

11

あい溝17とはめあう様に押さえプレート19を設置する。次いでボルト23を押さえプレート19のボルト穴22を貫通して、ブロック20のメスねじ21と迎合を行う。

【0049】以上の操作により、プレート18とジャケット13の位置、ジャケット13とガラスプレートの位置、押さえプレート19ともう一方のジャケット13の位置がねじ部分の迎合によって特定の位置に決められる。次いでプレート18、各々のジャケット13、ガラスプレートと押さえプレート19を固定化するため、ボルト23の回転を行い、メスねじ21内にボルト23の迎合を行う。各々のジャケット13の間にガラスプレートを挟み込んだとき、ジャケット13に設けられたはめあい溝17間の距離は、プレート18の内面からブロック20の先端面までの高さよりも長い構成となっているが、図4に於いてボルト23を回転していくと、まずシール材16が潰れ各々のガラスプレートとジャケット13が密着し、更に回転を行うとブロック20は矢印36方向と反対に移動し、プレート19側に引かれる。このときのばね材35の縮み量がばねの弾性力となり、この力がプレート18と押さえプレート19が引きあう力となり、この間に設置されたジャケット13とガラスプレートを一位置に固定可能となる。

【0050】上記一組のプレートからなるクランプは、平板にジャケットを保持する作用をもつが、その保持力の力の方向はゲルの厚み方向であるので、シール材を平板に向けて押しつけることができる。また同時に、ジャケット内を流通する液体は、速度エネルギーをもって流れているので、その力に対し正対してジャケットを平板に押しつけることができる。またクランプとジャケットとの接触は互いの面同士となる構成であるので、これらの保持力を均一にジャケットに伝えることができ、ひいてはゲルの面に力を均一に作用させることができるので、ゲルの厚みに歪みを生じさせることがない。またクランプの素材に、ジャケットの素材よりも剛性が高いものを用いているので、これらの押しつけ力によって接触面が湾曲することがなく、より一層押しつけ力を均一にジャケットの外面に作用させることができる。また上記クランプは二枚の平板の各々外面に、ジャケットを挟み込むように保持する構成となっているので、部品点数が少なく操作性が良い利点を有している。さらにジャケットとクランプとの構成は、はめあう構造となっているので、位置決めが簡単であると同時に、それぞれの接触が面接触とはめあい溝の深さをなす面とプレートの厚みをなす面の接触のふたつの接触からなるので、より強固に保持する構成となっている。

【0051】このように固定化された電気泳動部によって、図2断面に示したようにジャケット13とガラスプレートの各々の間に、方形状の流路28が形成される。これに図1に示したようにチューブ29をジョイント1

12

5に接続し、このチューブ29の延長上に温度調節機能付き送液器（図示せず）を設ければ、任意温度に調節した循環水を電気泳動部に流通させることが可能となる。またジャケットに形成された溝部が蛇行するような形状をして、試料の泳動面をガラスプレートを介して両面より挟むよう構成されているので、等しい熱交換の効率によって効果的に温度制御を可能とする。また図2に示すように試料溝4は位置的にガラスプレートを挟んで流路28に挟まれるように形成されているので、試料溝4に充填された試料の温度に対しても任意温度で保持することが可能となっている。形成された流路28への循環水の流通方向は図1矢印30に示した通り、背面側となるジャケット13の下方から流路28を経て、ジャケット13の上方のジョイント15より流れ出し、次いで表側となるジャケット13の下方、次いで流路28を経てジャケット13の上方から流れ出し、温度調節機能付き送液器に戻る構成となっている。このように液体の流通は、ジャケットの下方から導入される構成となっているので、初期状態に於ける流路内の空気を追い出して安定した液体の流れを達成できる。チューブ29の材質はシリコンゴムなどが好適である。

【0052】上記の電気泳動装置においては、ジャケット13を流通する水の温度調節、及びこれの送液を同時に行う温度調節機能付き送液器を用いたが、これらの機能は独立であっても用いることができる。またこの実施例では温度調節は温度調節機能付き送液器内にプールされた水の温度を温度センサにより感知し、加熱あるいは冷却し目的温度への制御を行っている。この場合プールされた液温度と、ジャケット内を流通する液温度との差が室温などの影響により生じることもあり、このような場合には前記温度センサをジャケット内の液温度を検知するよう構成すれば、より効果的にガラスプレートやゲル温度の制御を実施することが可能である。またその他の方法には各々のチューブに発泡シリコンスポンジなどの素材の断熱材を巻いて、温度調節機能付き送液器から電気泳動部の間での循環水の温度の変化が大きくなりない様に対策する方法も有用である。このように熱交換媒体が緩衝液でなく、水や10～30%（v/v）エチレングリコール等の液体を用いているので、安価であり且つ再使用でき、漏電などの問題がなく安全である。

【0053】図1に於いて31は保持台であり、図2の断面図に見るようにL字型をしており、L字における垂直面にはクランプ14に設けられたホルダ24とはめあい可能なフック32が設けられ、またエル字における水平面には下部緩衝液槽7が一位置に設置できるよう、ガイド33が設けられている。この保持台31に固定化した電気泳動部を、ホルダ24とフック32のはめあいによって設置すれば、電気泳動部を一位置に固定可能となる。また下部緩衝液槽7には、電気泳動部のうちガラスプレート2の下端部が接触し、電気泳動部の全自重がフ

ック32にかからないよう、支持ブロック38が構成されている。

【0054】以下述べる実施例は特開平6-30797、特願平6-709記載の遺伝子解析方法を、本発明を用いて実施したものである。なお対象とする遺伝子は本実施例記載に限定するものでなく遺伝子多型部位、突然変異部位など様々な遺伝子領域に対して有効である。

【0055】本実施例ではヒト白血球抗原遺伝子(Human Leucocyte Antigen:HLA)の一遺伝子領域であるDQA1領域における個人間の配列の違いを非対称PCR-SSCP法によって解析した。また本遺伝子領域の従来解析方法の例にはPCR-SSCP法を用いた林等の報告(エレクトロフォoresis:第13巻, 877-879頁, 1992年, Electrophoresis: Vol. 13, pp877-879, 1992)があり、本実施例に述べる非対称PCR-SSCP法はPCR-SSCP法を改良した方法である。

【0056】生体試料からのDNAの抽出精製プロセスは、特願平6-709記載の方法で行った。この方法によると全血50μlを用いて得られるゲノムDNA量は約1μgであり、100μlのTBバッファに溶解した。本方法以外には、ゲノミック アイソレーションキット(ベリンガー・マンハイム社)を用いる方法等もあり、上記特願平6-709記載の方法になんら限定されない。また生体試料には全血を用いた方法を述べたが、毛髪組織細胞等いずれの生体試料からでも抽出可能であり、以下の操作に使用できる。

【0057】目的遺伝子領域DNAのPCR増幅の方法についても特願平6-709記載の方法を行ったが、この方法に何ら限定されない。但し本実施例ではプライマの一方であるGH26は5'にローダミンXイソチオシアネート(XRITC)で予めラベルされたものを用いた。この方法によると約100ngのゲノムDNAより増幅される該領域遺伝子は1pmol程度であった。

【0058】上記PCR増幅後、反応液2μlを採取し、2μlの充填液(98%ホルムアミド、20mM EDTA、0.05%ブロムフェノールブルー、0.05%キシレンシアノール)と混合し、電気泳動における試料を準備した。

【0059】分離に用いるゲルについて説明する。ゲルはTBEバッファ(89mM Tris-HCl(pH 8.30), 89mM Borate, 2.5mM EDTA)を含んだ17%(アクリルアミド:ビスアクリルアミド=99:1)(w/v)アクリルアミドストック液を脱気して後、終濃度0.07%TEMED(テトラメチルエチレンジアミン)および終濃度0.06%APS(過硫酸アンモニウム)を混合、攪拌し、一組のガラスプレート及びスペーサで構成した空間(幅19cm、印加距離15cm、厚み0.35mm)に注入し、

櫛形を挿入して重合させた。以上の試薬はいずれもナカライテスク社製を用いた。このゲルを保持したガラスプレートを上記説明した電気泳動装置に設置した。

【0060】次いで電気泳動条件について説明する。泳動電源にはATTO社より市販された装置、(型名AE3131)を用い、温度制御機能付き送液器にはファルマシア社から市販されている装置(型名マルチテンプ)を用いた。送液器の性能は流量10(l/min)、温度設定範囲は-10℃より90℃、±0.1℃の精度で温度制御を行う。電源と緩衝液槽の電極とを接続し、準備した試料をゲルの溝に充填する前に、予め通電を行った(予備泳動)。予備泳動の条件はジャケット内に流れる水温を20℃に設定して、400V定電圧で60分印加するものである。この後準備した試料を充填し、分離のための通電を行った(本泳動)。本泳動の条件はジャケット内に流れる水温を20℃に設定して、600V定電圧で400分印加し、泳動電圧(印加電圧を印加距離で割った値)は40V/cmである。このときの電流値は最大で16mAであった。

【0061】任意の時間通電の後、ガラスプレートを装置より取り出し、ガラス面の汚れをふき取り、蛍光検出器(FM-Bio:日立ソフト社)の検出面に設置し、プライマにラベルしたXRITCの蛍光光を検出し解析を行った。本検出装置の概要はバイオテクニクス、13巻、第936頁-第943頁(1992年)(Y. Ishino他8名、BioTechniques: Vol. 13, pp936-943 (1992)に記載されている。

【0062】図5は、本発明の解析結果を示す模式図である。(1)から(8)はHLA-DQA1領域のセンス鎖の一本鎖DNAの移動を示しており、それぞれの多型を分離したものである。これらは全て予め塩基配列決定により型決定された試料であり、左より0101, 0102, 0103, 0201, 0301, 0401, 0501, 0601型のいずれもホモ接合型の試料である。本実施例より、8タイプのDQA1型がそれぞれ分離されており、それぞれの型の持つ配列の違いにより、異なった移動度を持つ結果が示されている。この分離の結果の様態は、生物物理化学(日本電気泳動学会会誌):第38巻、第94頁(1994)記載の分離結果と同じであった。生物物理化学誌記載の実験方法は、前述の従来技術とした特開昭57-163861による装置、あるいはジャーナルオブクロマトグラフィ、202号、45-55頁、1980年(J. Chromatography, Vol. 202, pp45-53, 1980)に記載の装置と同型の電気泳動装置によって行われたものであり、即ちゲルを支持するガラスプレート的一方より温度制御を実施した結果を示している。実験条件より(数1)、(数2)を用いて電気泳動中のゲル内部の温度差 $T_0 - T_w1$ を見積ると0.01℃であった。

一方従来法である片面温度制御の場合は両面温度制御のおよそ4倍を見積ることができる。

【0063】以上示した実験の電気泳動条件は、ジュール熱の発生小さい泳動電圧であり、ゲル内部での温度差は0.1℃以下と小さい。このような低い泳動電圧において、本発明の電気泳動装置は従来法と同様に分離可能であることが分かる。しかしながら本発明が最も特徴的である分離は、更に高い泳動電圧の場合に明瞭に示される。

【0064】前記示した同じ試料を用いて同様の解析方法において、電気泳動条件のうち泳動電圧と泳動時間を変化させて分離を行った。泳動電圧600V(40V/cm)、泳動時間400分を与えた結果である図5に於いて、各遺伝子がそれぞれ分離しているの、各遺伝子にそれぞれの移動距離を与える泳動電圧と泳動時間の積を与えればよく、従って印加電圧を1200V(80V/cm)とした場合に泳動時間は200分を与え、J. Clomat. 誌記載の装置(片面温度制御)と本実施例記載の装置を用いて各々分離を行った。尚このときの予備泳動は800V、60分であり、1200Vを与えたときの最大の電流値は本発明記載の装置では25.8mA、片面制御において26.7mAであった。

【0065】図6(A)は本実施例記載の装置の分離結果、図6(B)は従来法の分離結果をそれぞれ模式的に表した図である。図6(B)の分離は、分離したDNAバンドの幅が厚く観察され、更に詳細に観察するとDNAバンドの濃淡より二本のDNAバンドとなるようにも見られた。一方図6(A)の分離結果は、図5に示した結果とほぼ同じ分離パターンであり、DNAバンドの幅も図6(B)に比較してシャープに観察された。これら*30

表2

	電気泳動条件	ジュール熱 (W)	T0-Tw1 (K)	Tw1-Tw2 (K)
本発明	40V/cm	9.6	0.02	0.65
従来法	80V/cm	32.0	0.33	4.81
本発明		31.0	0.08	2.10

【0069】この結果を解説すると以下のようになる。従来の泳動電圧40(V/cm)より80(V/cm)に高く設定すると、泳動電圧は2倍であるがジュール熱の発生は3倍に増大し、その増大した熱エネルギーは、電気泳動中のゲルの温度を高く保ち、分離の結果は水流温度にゲルの温度上昇分と、ガラスプレート両面の温度差を足しあわせたものとなることが考えられる。よって片面温度制御の場合、水流温度に4.8℃の温度差が足しあわされ、約25℃のゲルの温度で分離を行った結果となっており、一方本発明における両面温度制御においても2℃の温度差のみみられた結果、約22℃のゲルの温度で分離を行っていると思される。この考察の妥当性を※50

*の結果の差が生じる原因を以下考察する。

【0066】各々の電気泳動条件より作用の項に纏めた基本式を用いて、ゲル内の温度差T0-Tw1および、ガラスプレート上のゲルに面する温度Tw1と水流に面する温度Tw2との差を求め、水流温度Tw2に対するゲルの最高温度T0を見積った。

【0067】まず送液器の流量10(l/min)と管路28の形状(溝幅1.4×深さ約0.66mm)より流速vを求めると、1.80(m/s)であった。また管路28の代表長さLsは0.88cmであり、20℃に於ける水の動粘性係数 ν は $1.011 \times 10^{-6} \text{ (m}^2/\text{s)}$ より、(数5)を用いると、Re数は 1.6×10^4 であった。一方20℃に於ける水のPr数は7.11であったことから、これらより(数6)を用いると、Nu数80.7が得られた。20℃に於ける水の熱伝導率は0.594(W/(m·K))であり、(数7)を用いると、熱伝達率h2は $5.4 \times 10^3 \text{ (W/(m}^2 \cdot \text{K))}$ と得られた。ゲルの大きさより熱流束qはG(W)×0.057(1/m²)で表され、またガラスプレートの厚み5(mm)と、ガラスプレートの熱伝導率1.35(W/(m·K))及び、h2を(数4)に与えれば、本発明におけるTw1-Tw2を電気泳動条件の変化による熱量G(W)の式として表すことができる。一方片面制御である従来法では概算により本発明の2倍となる。これら80(V/cm)の泳動電圧を与えた場合のT0-Tw1及びTw1-Tw2をそれぞれ見積もり、また同様に先に述べた40(V/cm)の場合をあわせて表2に纏めた。

【0068】

【表2】

※以下証明する。

【0070】図7は本発明の電気泳動装置を用いて、水流温度を10℃から55℃の範囲で変化させ、同条件のゲル、同一の試料を用いてジュール熱の発生が小さかった40(V/cm)の泳動電圧を与え、同一時間分離を行った結果を示すものである。横軸は水流温度を示し、縦軸は移動度(移動速度を泳動電圧で割った値)であり、HLA-DQA1領域の0101型、0201型、0301型についてプロットした結果である。水流温度に従って移動度が高くなる結果が示された。このグラフにおける傾きは温度と核酸試料の移動度の関係を示す結果であるが、正確には温度による核酸試料の高次構造の

変化と、温度によるゲル中の粘性の変化が移動度に与える影響とが相俟って観察された結果であり、20℃付近における各試料の移動度の傾き平均は約7%/℃であった。一方両面温度制御における実験結果、図5と図6(A)を与えた条件即ち泳動電圧が40(V/cm)と80(V/cm)において移動度を比較すると、約15%大きくなっていた。この時の温度上昇分2.1℃を考慮すれば移動度の伸びは、7.4%/℃となり、図7の値と良く一致することから、以上述べた熱伝達に関する基本式の妥当性は証明される。

【0071】一方従来法の結果である図6(B)では、DNAバンドが厚くなる結果が得られたが、これらはゲル内の温度差が関与していると考えられる。ここではその温度差を正確に見積ることは不可能であるが、概算でも両面温度制御の結果に比べてゲル内で4倍、恒温プレートの水流とゲルの温度の差は2倍となるので、その影響が試料の移動度に変化を与えた結果となることが推測される。また本実施例では外気温に対しゲルの温度が同等かそれ以上となる条件で実験を行ったため、図10(B)に示した熱の流れにしたがって考察することができたが、現実的にはゲルの発熱量より外気温の熱量が大きい場合、例えば室温中でゲルの温度を4℃に設定する条件も存在し、熱の流れの解析はより困難となる。一方両面温度制御ではゲルの温度に対し外気温の影響のない実験系を提供可能であるのでこの点に関しても本発明は有利と考える。

【0072】以上の結果から本発明における装置を用いれば、電気泳動中のゲルの温度を正確に見積ることが可能であり、実験の再現性を高い精度で保証することができる。また泳動電圧を高く設定した場合、発生するジュール熱を高効率に熱交換可能であるから従来法片面温度制御等に対してゲルの温度の上昇を低減することが可能であり、温度が分離に与える影響を小さくすることが示される。よってより高い泳動電圧を印加することが可能であるから、必要な分離にかかる泳動時間を短縮可能である。

【0073】更に本発明の特徴を説明する。上記のように電気泳動法において泳動電圧を高く設定すると分離時間を短縮可能であることを示したが、更なる泳動時間の短縮を可能とするため、本装置を用いてより高い泳動電圧を設定し実験と考察を行った。その方法の概略は、作用の項に記載のとおり電気泳動中のゲル内の差(T_{0-Tw1})と、平板の両面の温度差(T_{w1-Tw2})を、印加した電圧や結果的に得られる電流値、及び平板外面を流通する液体の温度を元に概算し、ゲルの温度を任意の温度に保持するようジャケットに流通する液体温度を制御し、電気泳動を実施する方法である。

【0074】前記した同一試料を用いた同様の解析方法において、印加電圧を2400V(160(V/cm))とした場合に泳動時間100分を与え、実施例記

載の装置を用いて分離を行った。このときの予備泳動条件は1600V、60分である。上記160(V/cm)の泳動電圧を与えた場合、ゲル内の温度差は0.30℃、ガラスプレートの両面の温度差は9.3℃と見積られるので、電気泳動中のゲルの温度を20℃に設定するために、水流の温度を10.7℃に設定して電気泳動を行った。

【0075】この電気泳動条件の分離の結果は、図6(A)や、図5に示した両面温度制御での結果と同じ分離結果が得られた。即ち、泳動電圧を従来の4倍に高く設定し、分離時間を1/4に短縮して泳動を実施した場合に於いても、電気泳動中のゲル温度が設定のとおり20℃に保持され、目的の電気泳動条件下で分離することが可能である。従って上記示した方法を用いれば泳動時間の短縮を計ることが可能であることが示される。

【0076】本実施例においては試料の分離に関して、電気泳動時のゲルの温度制御が重要と考えられる非対称PCR-SSCP法について記載したが、本発明は本実施例に限定するものでなく、例えば突然変異遺伝子の検出が可能なPCR-SSCP法や、あるいは、サンガー法等に代表される塩基配列決定における電気泳動の実施においても、本発明は適している。またゲルの組成に関しても、ポリアクリルアミド等に限定するものでなく、アガロース等を用いたゲル電気泳動にも適用可能である。また上記に限らず生体蛋白試料を電気泳動により分離する場合においても本発明は適用可能であり、例えばSDS(ドデシル硫酸アンモニウム)を含有するポリアクリルアミドゲル電気泳動に於いても、高分離を示す電気泳動中のゲルの温度を保持し蛋白試料を分画する場合にも適している。また試料溝に対しても温度制御が作用するので、試料を保持した後その反応温度に制御し、泳動を実施することも可能である。

【0077】また本実施例においては熱交換手段に熱媒体を還流する方法により、電気泳動中のゲルの温度を任意に制御する方法を記載したが、本実施例同様にすくなくとも熱伝達率 $10^3(W/(m^2 \cdot K))$ 以上を達成する熱交換手段であれば同様な効果を得ることが可能である。この方法の一例には熱電素子を包括した熱交換プレートを本実施例記載のジャケットのごとく構成する方法が考えられるが、この場合熱伝達率を高めるために平板と熱交換プレートとの間にグリースなどを用いる工夫などが必要であり、また漏電などによりこの熱交換プレートに通電し破損しない様にする構成する工夫が必要となる。

【0078】本発明の別の一実施例について説明する。以上述べた実施例においては、本装置は電気泳動の分離のみを行うものとして用いた方法を説明するにとどめたが、電気泳動を行った後には常に何らかの手段を用いて試料を検出、及び解析することが必要である。図8はこれらを考慮して効率的に分離、検出、及び解析を実施す

る装置を表したものである。ガラスプレートやクランプなど分離及び温度制御に関する構成は図1と共通であり、検出機構に関して以下の構成を設けた。検出機構は特定波長を発するレーザ40と、レーザビームを集光する集光レンズ41と、ミラー42と、偏光フィルタ43と、光電管44からなる。更に解析機構として、光電管44で生じる電気信号を取り込む計算機45、及びそのモニタ46を設け、得られた電気信号を画像データに変換して分離の解析を実行するものである。この装置に供する試料は予め蛍光標識する必要がある、これらは励起光に適した標識体を選択するものであり、一例ではフルオロセインイソチオシアネート(FITC)ではアルゴンレーザなどが最適で、テキサスレッドではヘリウムネオンレーザなどが適している。

【0079】以上の構成を、検出の際バックグラウンドを低下するため、暗室内に載置し所定の泳動電圧、及び泳動時間を与え、分離が良好となる電気泳動中のゲル温度に水流温度を設定し、電気泳動を実施すれば、ゲルの溝に充填された試料は、厳密に温度管理されたゲル部分(分離ゾーン)を泳動し、やがて励起光を照射し検出窓を設けた検出ゾーンに到達し、移動度の大きい試料の順に従って蛍光を発し、その蛍光は光電管に受光され検出される。検出された信号は計算機に時間順に取り込まれ、画像データや数値データに変換され、試料の分離データとして用いることができる。この装置を用いて塩基配列決定を行った。その方法は鋳型、試薬はT7ポリメラーゼを改変した酵素を含むシーケンシングキット(東洋紡、code M13-110)を用い、プロトコルは添付の説明書に従って反応を実施した。得られた反応液を本装置に充填し、200V/cmの泳動電圧を与え、ゲルの温度が55℃となるよう設定し分離を行うものであり、結果の一部を図9に示す。縦軸は蛍光強度、横軸は通電時間を示し図の上方に得られた塩基配列の順序を示す。塩基数400が、120分後に検出でき良好な塩基配列データが得られた。この電気泳動条件は、通常の塩基配列決定に要する分離時間に対し約1/4の泳動時間であり、非常に高速な分離が実施可能である。このように本装置にゲル内を泳動する試料を検出する検出機構を構成すれば、厳密な温度制御の元で分離した試料の移動度を通電中に測定可能となる。

【0080】また本発明における装置では、安全面にも充分配慮し、電気泳動中には装置に何物も触れないようにカバーを設ける対策や、外乱などで漏電が発生しても

通電を停止するよう対策を為すことも有用である。

【0081】以上説明したように本発明は特定の好適な実施例と関連させて説明したが、これらの説明及び実施例は例示するためのものであり、本発明を限定するものではないことは当業者にとって自明のことである。

【0082】

【発明の効果】本発明においては電気泳動中のゲルの温度を任意に制御し保持することが可能であり、尚且つスマイリング等のゲル内の温度の不均一が生じない条件下で分離を実施することができるので、生体試料の高分離化をはかることができる。さらに従来法である片面温度制御方法に比べて、ゲルの厚み方向での温度差の小さい環境を達成できるので、従来のようにDNAバンドの幅が厚くなるなどの歪みを低減した分離が得られる。また片面からの温度制御方法等に比べて、熱交換効率が高い構成となるので、ジュール熱の発生量の増大に対しても許容可能であり、より高い泳動電圧を印加可能であるから分離時間の高速化を計ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のスラブゲル電気泳動装置を示した図。

【図2】図1に示した電気泳動装置の断面図。

【図3】図1に示した電気泳動装置におけるジャケットを示す図。

【図4】図4に示したジャケットをガラスプレートに固定するクランプを示す図。

【図5】本発明に示した電気泳動装置によりSSCP法を実施した結果を示す図。

【図6】本発明に示した電気泳動装置によりSSCP法を実施した結果(A)及び従来示された電気泳動装置の結果(B)を示す図。

【図7】本発明に示した電気泳動装置により水流温度を変化した場合の分離結果を示す図。

【図8】本発明に示した電気泳動装置に検出機構を設けた一実施例。

【図9】本発明に示した電気泳動装置により塩基配列決定を実施した結果を示す図。

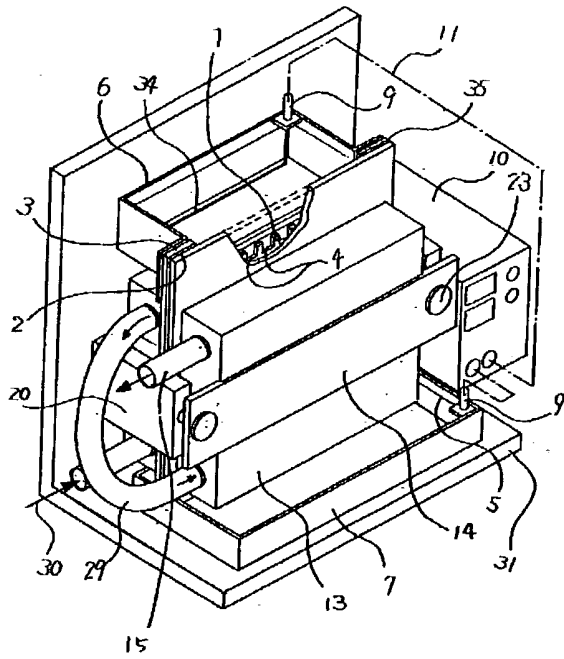
【図10】電気泳動中のジュール熱の伝達のモデルを示した図。

【符号の説明】

1:ゲル、2:ガラスプレート、3:切り込み付きガラスプレート、4:試料溝、5:緩衝液、6:緩衝液槽、9:電極、10:泳動電源、13:ジャケット、14:クランプ、29:チューブ、30:液体の流れ。

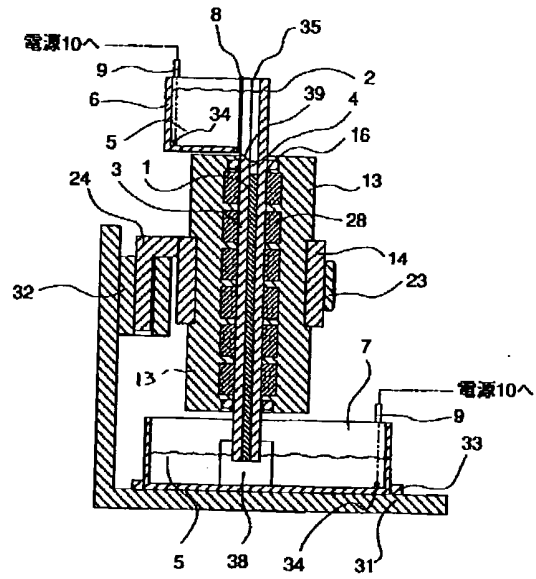
【図1】

図1



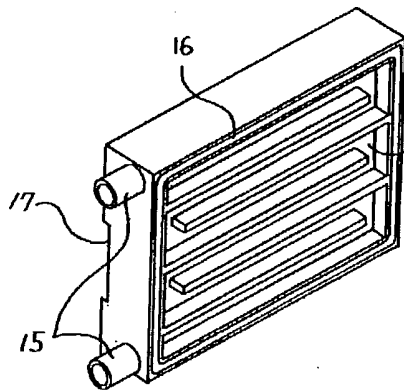
【図2】

図2



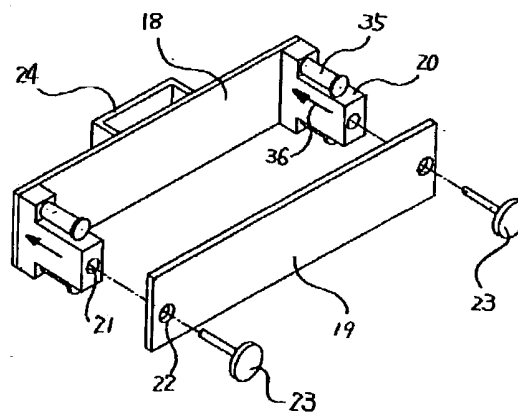
【図3】

図3

13

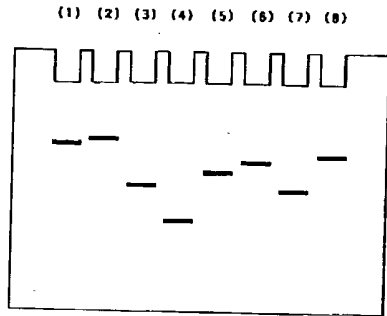
【図4】

図4

14

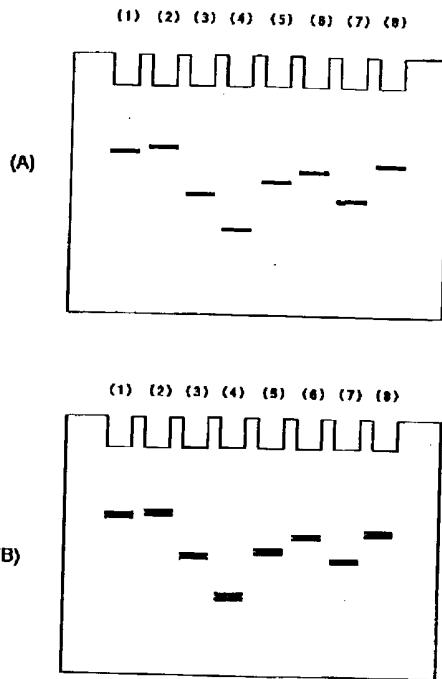
【図5】

図5



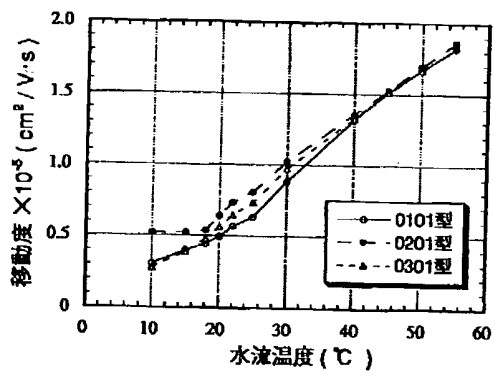
【図6】

図6



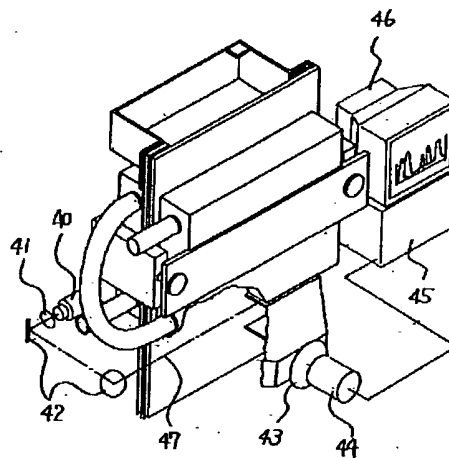
【図7】

図7



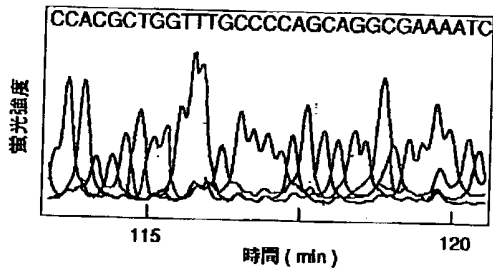
【図8】

図8



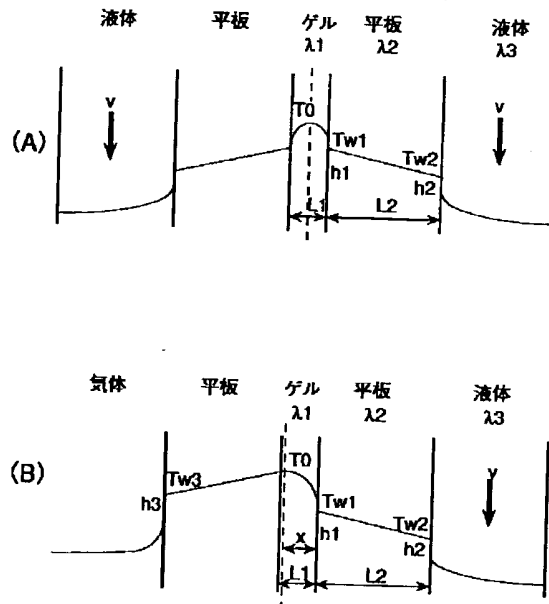
【図9】

図9



【図10】

図10



フロントページの続き

(72)発明者 松波 正吉
埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株式会
社日立製作所基礎研究所内

(72)発明者 守谷 勝
埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株式会
社日立製作所基礎研究所内